

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Powered by DIALOG

New 4-(1H-Imidazolyl) piperidine derivatives inhibit sodium/proton exchange - useful in treatment of e.g. hypertension and arrhythmia

Patent Assignee: SYNTHELABO; SANOFI-SYNTHELABO

Inventors: CREMER G; HOORNAERT C

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 9901435	A1	19990114	WO 98FR1287	A	19980619	199909	B
FR 2765580	A1	19990108	FR 978256	A	19970701	199909	
ZA 9805727	A	19990331	ZA 985727	A	19980630	199918	
AU 9882205	A	19990125	AU 9882205	A	19980619	199923	
EP 994857	A1	20000426	EP 98932236	A	19980619	200025	
			WO 98FR1287	A	19980619		

Priority Applications (Number Kind Date): FR 978256 A (19970701)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 9901435	A1	F	31	C07D-233/54	
Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW					
Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW					
EP 994857	A1	F		C07D-233/54	Based on patent WO 9901435
Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MK NL PT RO SE SI					
ZA 9805727	A		38	C07D-000/00	
AU 9882205	A			C07D-233/54	Based on patent WO 9901435
FR 2765580	A1			C07D-401/04	

Abstract:

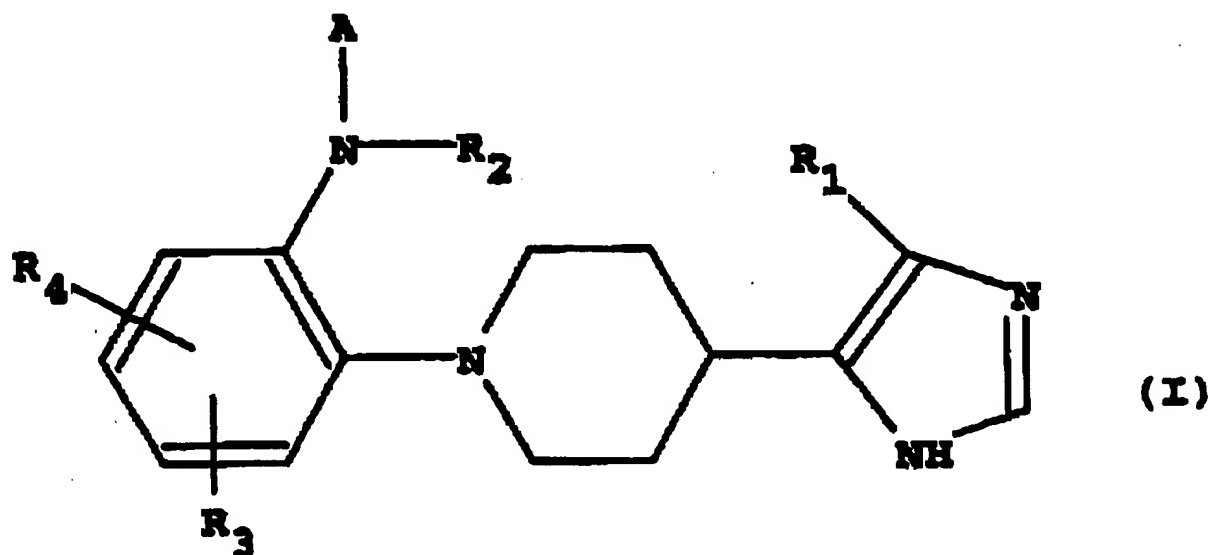
WO 9901435 A

4-(1H-Imidazolyl) piperidine derivatives of formula (I) and their salts are new. R₁, R₂ = H or 1-4C alkyl; R₃, R₄ = H, halo, 1-4C alkyl, CF₃, 1-4C alkoxy or -S(O)_p-R; R = 1-4C alkyl; p = 0-2; A = H, 1-6C alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, -COR₅, -COOR₅, -CONHR₅ or -SO₂R₅; R₅ = 1-6C alkyl, 3-7C cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl (1-5C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-6C)alkyl, phenyl, phenyl(1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkylidene or -COCH₂-NR₆R₇; R₆ = H or 1-4C alkyl; R₇ = 1-4C alkyl or acyl; or A+R₂ =

$-(CH_2)_n-CO-$; $n = 2-6$.

USE - (I) inhibit sodium/proton exchange and are useful in the treatment of arterial and pulmonary hypertension, cardiac arrhythmia, cardiac ischaemia, cardiac infarct, cardiac insufficiency, angina pectoris, peripheral organ, lower member, and central nervous system ischaemias, nephropathies, oedema, fibroses and cancers, as well as diseases characterised by hyperplasia and hypertrophia of the heart and blood vessels. They may also be used to protect organs during surgery and organ transplantation. Administration is oral or and in a daily dosage of 1-1000 mg/kg, 1-4 times daily.

Dwg.0/0



Derwent World Patents Index

© 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 12299865

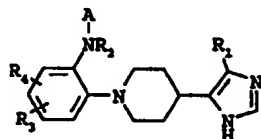


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/54, A61K 31/415		(11) Numéro de publication internationale: WO 99/01435
A1		(43) Date de publication internationale: 14 janvier 1999 (14.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01287 (22) Date de dépôt international: 19 juin 1998 (19.06.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/08256 1er juillet 1997 (01.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CREMER, Gérard [FR/FR]; 35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: (1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES DE (1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract

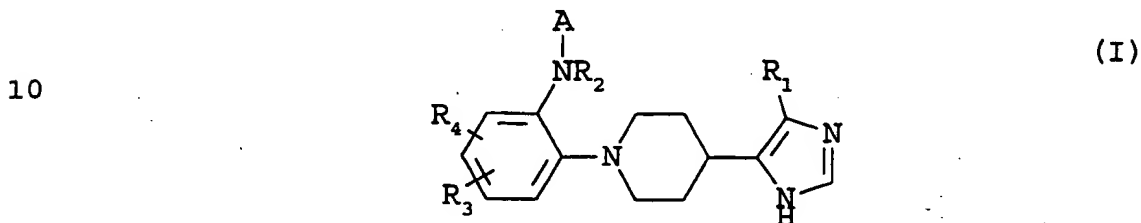
The invention concerns compounds of formula (I) in which R₁ and R₂ represent each independently of each other either a hydrogen atom, or a (C₁-C₄) linear or branched alkyl group; R₃ and R₄ represent each independently of each other either a hydrogen or halogen atom, or (C₁-C₄) alkyl group, trifluoromethyl, (C₁-C₄) alkoxy, S(O)_pR with R a (C₁-C₄) linear or branched alkyl group and p = 0 to 2; and A represents either a hydrogen atom, or a (C₁-C₆) linear or branched alkyl group, phenyl (C₁-C₄)alkyl, -COR₅, -COOR₅, -CONHR₅, -SO₂R₅, where R₅ is a (C₁-C₆) linear or branched alkyl group, a (C₃-C₇) cycloalkyl group; a (C₃-C₇) cycloalkyl (C₁-C₅)alkyl group, a (C₁-C₄) alkoxy (C₁-C₆) alkyl group, a phenyl group, a phenyl (C₁-C₄) alkyl group, a phenyl (C₁-C₄)alkylidene group, or a -COCH₂NR₆R₇ group where R₆ is a hydrogen atom or a (C₁-C₄) linear or branched alkyl group and R₇ a (C₁-C₄) linear or branched alkyl group or acyl or R₁, R₃ and R₄ being such as defined above, A and R₂ form a cycle of the type -(CH₂)_nCO- where n can take a value between 2 and 6, in the form of pharmaceutically acceptable free bases or addition salts to acids The invention is applicable in therapy.

Dérivés de (1H-imidazol-4-yl)pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet des dérivés de

5 (1H-imidazol-4-yl)pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



dans laquelle

- 15 R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,
- R_3 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit
- 20 un groupe (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_4) alcoxy, soit un groupe $S(O)_pR$ avec R groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et $p = 0$ à 2 , et A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe
- 25 phényl (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, où R_5 est un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle (C_1-C_5) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, un groupe
- 30 phényle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkylidène, soit un groupe $-COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle ou
- 35 R_1 , R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment, A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6 , à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Selon l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_4) alcoxy, R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, et A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, où R_5 est un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle (C_1-C_5) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkylidène, soit un groupe $-COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle ou R_1 , R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment, A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Des composés de structure analogue sont décrits dans les demandes de brevets européens EP 0507650, EP 0591026 et EP 0591027.

30

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon le procédé illustré dans le schéma 1 dans lequel le groupe $-C(C_6H_5)_3$ représente un groupe protecteur triphénylméthyle (groupe trityle).

35

On fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (III) dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence

Schéma 1

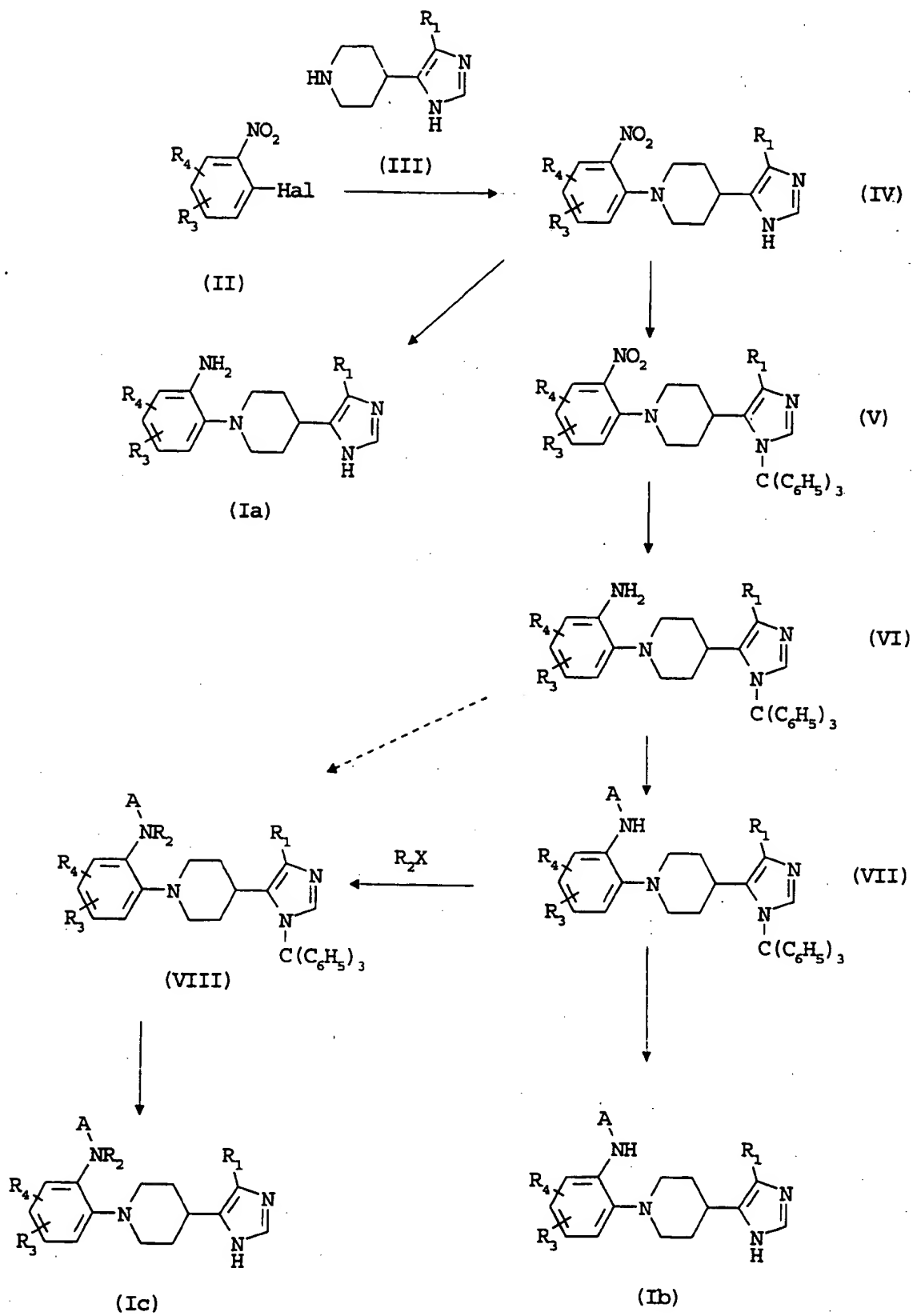
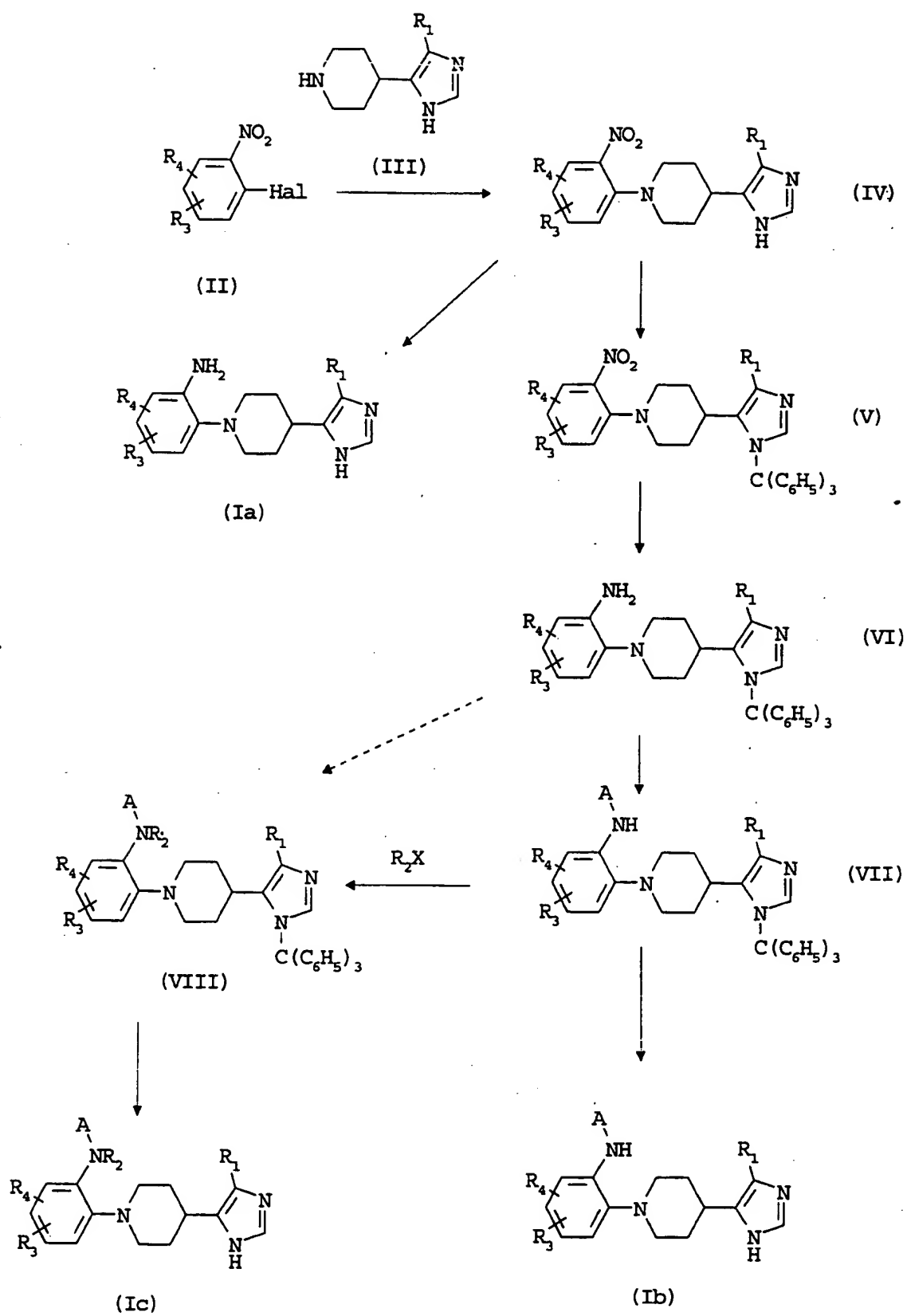
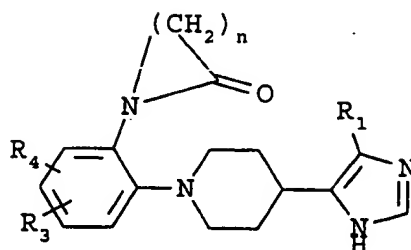


Schéma 1



Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Id)

5



(Id)

10 qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle A et R₂ forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, alors on fait réagir un composé de formule (VI) avec un composé de formule X(CH₂)_nCOCl dans laquelle X est un atome d'halogène et n

15 tel que défini précédemment puis on traite le composé ainsi obtenu par de l'hydrure de sodium pour donner un composé dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

20 Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier. Ainsi la préparation des composés de formule (III) est décrite dans la demande de brevet européen EP 0507650.

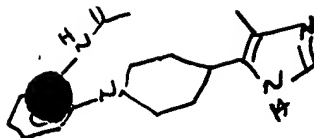
25

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du

30 tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les rapports (x:y) correspondent au rapport (acide:base).

35

Exemple 1 (composé n° 4)

N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]
phényl]acétamide

5 1.1. 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(2-nitrophényl)
pipéridine

On met en suspension dans 100 ml de diméthylformamide, 10 g
(42 mmoles) de dichlorhydrate de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-
yl)pipéridine auxquels on ajoute 26 ml (147 mmoles) de
10 diisopropyléthylamine et 6,52 g (46,2 mmoles) de 2-fluoro-
nitrobenzène. On chauffe le mélange à 85 °C pendant
18 heures, on évapore les solvants, on reprend le résidu
par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on
extrait par du dichlorométhane. On purifie le résidu par
15 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par
un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).
On obtient 8,9 g de composé.

Rendement = 74 %

Point de fusion = 183 °C

20

1.2. 4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-
(2-nitrophényl)pipéridine

Dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute 3,2 g
(11,2 mmoles) de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-(2-
25 nitrophényl)pipéridine, 1,35 ml (12,3 mmoles) de *N*-
méthylmorpholine puis 3,42 g (12,3 mmoles) de chlorure de
trityle. On agite le mélange pendant une nuit, on le lave à
l'eau et on évapore le solvant. On recristallise le résidu
obtenu dans l'éther.

30 On obtient 5,57 g de produit.

Rendement = 94 %

Point de fusion = 204-207 °C

1.3. 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]
35 pipéridin-1-yl]benzèneamine

Dans 60 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 5,57 g
(10,54 mmoles) de 4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-
imidazol-4-yl]-1-(2-nitrophényl)pipéridine et une
suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous

atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration de la solution surnageante, on filtre et on évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther glacé.

On obtient 4,4 g de produit.

5 Rendement = 85 %

Point de fusion = 244 °C

1.4. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

10 Dans 5 ml de dichlorométhane refroidi par un bain de glace, on ajoute 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine, 0,22 ml (1,15 mmoles) de *N*-méthylmorpholine et 0,11 ml

(1,15 mmoles) d'anhydrique acétique, on agite le mélange
15 pendant 1 heure à cette température puis on laisse la température revenir à l'ambiante. On lave le milieu réactionnel à l'eau, on sèche et on évapore le solvant. On cristallise le produit dans l'éther.

On obtient 0,44 g de produit.

20 Rendement = 81 %

Point de fusion = 195-196 °C

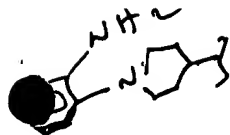
1.5. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

25 On met 0,58 g de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide en solution dans 70 ml d'un mélange tétrahydrofurane/eau/acide acétique (25/25/50) à la température de reflux et on laisse à cette température pendant 1 heure. On évapore le solvant, on

30 reprend le résidu dans du dichlorométhane et on le lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On récupère la phase organique et on la purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

35 Rendement = 81 %

Point de fusion = 142 °C (éther)

Exemple 2 (composé n° 1)

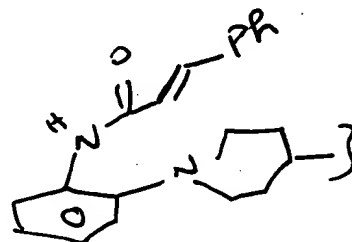
2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzèneamine

On met en solution 1 g (3,5 mmoles) de 4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(2-nitrophényl)pipéridine dans 30 ml de tétrahydrofurane et on ajoute une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration totale, on filtre et on évapore le solvant.

10 On obtient 0,66 g de produit.

Rendement = 74 %

Point de fusion = 180 °C (éther)

Exemple 3 (composé n° 32)

15 N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide

3.1. N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide

20 On solubilise dans 15 ml de dichlorométhane, 1 g (2 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzèneamine , on ajoute 0,17 ml

(1,05 mmoles) de pyridine, on refroidit le mélange à 0-10 °

C et on introduit goutte à goutte 0,35 g (2,1 mmoles) de

25 chlorure de cinnamoyle en solution dans 5 ml de

dichlorométhane. On agite le mélange pendant 1 heure à

cette température, on laisse la température revenir à

l'ambiante et on verse le milieu réactionnel sur de l'eau.

On recueille la phase organique, on la concentre et on

30 triture l'huile résiduelle obtenue dans l'éther.

On obtient 0,975 mg de produit sous forme d'un solide blanc.

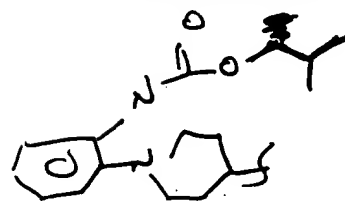
Rendement = 76 %

35 3.2. N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide

On obtient ce composé à partir de N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]-3-phénylprop-2-énamide selon la méthode décrite dans

l'exemple 1.5.

Point de fusion = 166 °C (éther)



Exemple 4 (composé n° 28)

- 5 [2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]
carbamate de 2-méthylpropyle

4.1. [2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]
pipéridin-1-yl]phényl]carbamate de 2-méthylpropyle

- 10 On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de
2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]
pipéridin-1-yl]benzèneamine avec 0,1 ml (1,05 mmoles) de
chloroformiate d'isobutyle dans les conditions décrites
dans l'exemple 3.1.

- 15 On obtient 0,38 g de produit.

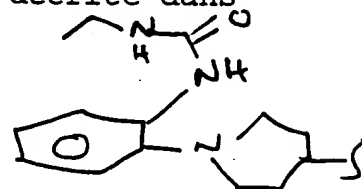
Rendement = 64 %

Point de fusion = 190-191 °C

- 4.2. [2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-
20 yl]phényl] carbamate de 2-méthylpropyle

On obtient ce composé à partir de [2-[4-[5-méthyl-1-
(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]
carbamate de 2-méthylpropyle selon la méthode décrite dans
l'exemple 1.5.

- 25 Point de fusion = 157-158 °C (éther)



Exemple 5 (composé n° 37)

N-éthyl-N'-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-
yl]phényl]urée

30

5.1. N-éthyl-N'-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-
imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]urée

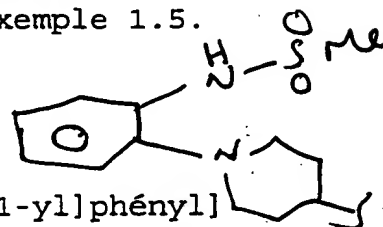
- On ajoute 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylmé-
thyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine à 5 ml
35 de dichlorométhane et on refroidit le mélange à 0 °C. On
introduit 0,083 ml (1,05 mmoles) d'isocyanate d'éthyle, on
agite le mélange pendant 1 heure en laissant la température
remonter à l'ambiante et on évapore le solvant.
On utilise le résidu tel quel dans l'étape suivante.

5.2. *N*-éthyl-*N'*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]urée

On obtient ce composé à partir de la *N*-éthyl-*N'*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]

5 phényl]urée selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 202-203 °C (acétonitrile)



Exemple 6 (composé n° 34)

N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]

10 méthanesulfonamide

6.1. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide

On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de

15 la 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-

yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine avec 0,082 ml (1,05 mmoles)

de chlorure de méthanesulfonyle dans les conditions

décrites dans l'exemple 3.1.

On obtient 0,58 g de produit.

20 Rendement = 100 %

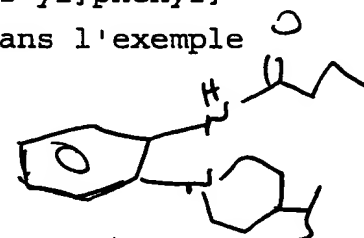
6.2. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]méthanesulfonamide

On obtient ce composé à partir de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-

25 (triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]

méthanesulfonamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 196 °C (acétonitrile)



30 Exemple 7 (composé n° 6)

N-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

7.1. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

35

On solubilise dans 30 ml de dichlorométhane 3 g (6 mmoles)

de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]

pipéridin-1-yl]benzèneamine, on ajoute 0,51 ml

(6,32 mmoles) de pyridine et on refroidit le mélange à

0-10 °C. On introduit goutte à goutte 0,66 ml (6,32 moles) de chlorure de butyryle en solution dans 5 ml de dichlorométhane et on laisse le mélange sous agitation pendant 1 heure à cette température. On laisse la

5 température du milieu réactionnel revenir à l'ambiante et on le verse sur de l'eau. On recueille la phase organique, on la concentre et on triture l'huile résiduelle dans l'éther.

On obtient 3,33 g de produit sous forme d'un solide blanc.

10 Rendement = 97 %

Point de fusion = 157 °C (fusion pâteuse)

7.2. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

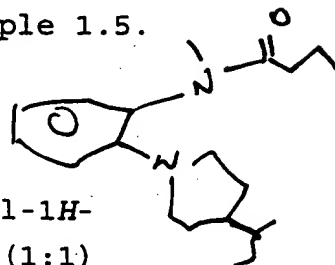
15 On obtient ce composé à partir de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 170-173 °C (éther)

20 Exemple 8 (composé n° 40)

1:1 Fumarate salt of

(*E*)-2-butènedioate de *N*-méthyl-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide (1:1)



25 8.1. *N*-méthyl-*N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide

On solubilise 0,5 g (0,088 mmole) de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]butanamide dans 5 ml de diméthylformamide et on ajoute 40 mg (0,92 mmole) d'hydrure de sodium à 60 %. Lorsque le
30 dégagement d'hydrogène a cessé on introduit 0,06 ml (0,97 mmole) d'iodure de méthyle. Après une heure de réaction, on évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu par un mélange eau-dichlorométhane et on évapore la phase organique. On purifie le résidu par chromatographie
35 sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5).

Rendement = 70 %

8.2. (E)-2-butènedioate de N-méthyl-N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butanamide (1:1)

On obtient ce composé à partir de N-méthyl-N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl] butanamide selon la méthode décrite dans l'exemple 1.5.

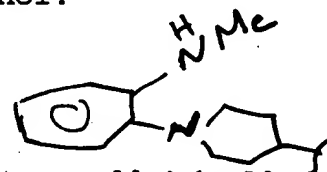
On prépare le fumarate par addition d'un équivalent molaire d'acide fumarique en solution dans l'éthanol.

Point de fusion = 146 °C (éthanol-éther)

10

Exemple 9 (composé n° 3)

N-2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl] benzèneméthanamine



15 9.1. N-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]benzèneméthanamine

A 0,5 g (1 mmole) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine, en solution dans 7 ml de toluène, on ajoute 0,102 ml (1 mmole) de

20 benzaldéhyde et 0,05 g d'acide para-toluène sulfonique. On porte le mélange à la température de reflux, on évapore le solvant et on obtient une gomme. On met la gomme ainsi obtenue en solution dans de l'éthanol et on réalise une hydrogénation catalytique à la température ambiante en
25 présence de Nickel de Raney. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2).

On obtient 0,41 g de produit.

Rendement = 69 %

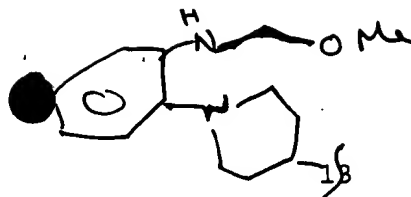
30

9.2. N-2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]benzèneméthanamine

On obtient ce composé à partir de la N-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]

35 benzèneméthanamine décrite dans l'exemple 1.5.

Point de fusion = 154-155 °C (acétonitrile)

Exemple 10 (composé n° 26)

N-(méthoxyméthyl)-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)
pipéridin-1-yl]benzénamine

- 5 10.1. *N*-(méthoxyméthyl)-2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzénamine
On obtient ce composé en faisant réagir 0,5 g (1 mmole) de
2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]
pipéridin-1-yl]benzénamine avec 0,096 ml (1,05 mmoles) de
10 chlorure de méthoxyacétyle dans les conditions décrites
dans l'exemple 3.1.

On obtient 0,4 g de produit.

Rendement. = 70 %

Point de fusion = 212 °C

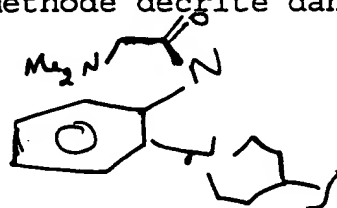
15

- 10.2. *N*-(méthoxyméthyl)-2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)
pipéridin-1-yl]benzénamine

On obtient ce composé à partir de la *N*-(méthoxyméthyl)-2-
[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-

- 20 yl]pipéridin-1-yl]benzénamine selon la méthode décrite dans
l'exemple 1.5.

Point de fusion = 200-203 °C

Exemple 11 (composé n° 36)

- 25 2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)
pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

- 11.1. 2-(diméthylamino)-*N*-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acé-
30 mide

On dissout 0,2 g (1,94 mmoles) de diméthylglycine dans
10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,372 ml

(2,13 mmoles) de diisopropyléthylamine. On refroidit le
mélange à -20 °C et on introduit goutte à goutte 0,25 ml de

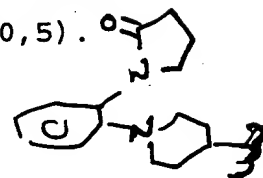
- 35 chloroformiate d'isobutyle. On laisse sous agitation à
cette température pendant 30 minutes, puis on ajoute 0,965
g (1,94 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-
imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzénamine, en solution

dans 5 ml de dichlorométhane. On laisse revenir la température à l'ambiante pendant une nuit. On lave le milieu réactionnel à l'eau et on concentre la phase organique. On purifie le résidu par chromatographie sur
5 colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol/méthylamine (97/2/1). On obtient 0,712 g de composé.
Rendement = 65%

10 11.2. 2-(diméthylamino)-N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]acétamide

On obtient ce composé en traitant le 2-(diméthylamino)-N-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]acétamide dans les conditions
15 décrites dans l'exemple 1.5. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (92/8/0,5).
Point de fusion = 195-198 °C

Fumarate salt



20 Exemple 12 (composé n° 42)

(E)-2-butènedioate de 1-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

25 12.1. 1-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

A 0,7 g (1,4 mmoles) de 2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzèneamine en solution dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,12 ml (1,47 mmoles) de pyridine. A une température voisine de 5 °C on
30 introduit 0,165 ml de chlorure de 4-chlorobutyryle puis on laisse remonter la température à l'ambiante. On lave le milieu réactionnel par de l'eau, on sèche et on concentre. On met le résidu en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane et on ajoute à une température de 5 °C, 70 mg (1,75 mmoles)
35 d'hydrure de sodium à 60%. On laisse le milieu réactionnel à température ambiante pendant la nuit, on reprend par de l'eau et on extrait par du dichlorométhane. Après séchage et évaporation de la phase organique, on cristallise la gomme obtenue dans l'éther.

On obtient 0,636 g de produit.

Rendement= 85%

Point de fusion= 168-169°C

- 5 12.2. (E)-2-butènedioate de 1-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one

On traite la 1-[2-[4-[5-méthyl-(1-triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]phényl]pyrrolidin-2-one dans
10 les conditions définies dans l'exemple 1.5. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10). On cristallise le fumarate dans l'éthanol.
Point de fusion= 168-169 °C (éthanol)

15

Légende du tableau :

dans la colonne "A"

20 -cC₃H₇ représente un groupe cyclopropyle, cC₆H₁₁ un groupe cyclohexyle et -C₆H₅ un groupe phényle

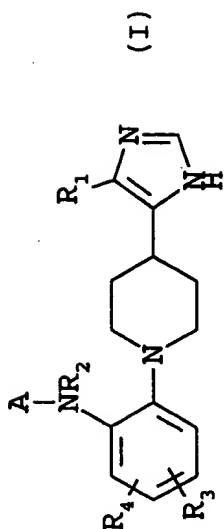
dans la colonne "Sel"

(x:y) signifie x moles d'acide pour y moles de base,
l'absence de toute mention signifie que le composé est
25 à l'état de base,
fum. représente un fumarate, HCl un chlorhydrate

dans la colonne "Point de fusion"

30 N.D. signifie que le point de fusion n'a pas été déterminé

Tableau



N°	R ₁	R ₃	R ₄	R ₂	A	Sel	Point de fusion (°C)
1	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-	180
2	-CH ₃	-H	-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	fum. (1:1)	N.D.
3	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	-	154-155
4	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₃	-	142
5	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ CH ₃	-	159-160
6	-CH ₃	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	170-173
7	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	139-140
8	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH(CH ₃) ₂	-	192-194
9	-CH ₃	5-F	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	183-186

E+2

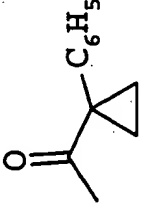
E+1

E+7

Di

N°	R ₁	R ₃	R ₄	R ₂	A	Sel	Point de fusion (°C)
10	-CH ₃	3-Cl	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	191-194
11	-CH ₃	4-Cl	5-Cl	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	166-168
12	-CH ₃	4-CH ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	172-175
13	-CH ₃	5-CH ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-	103
14	-CH ₃	5-CF ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	120-130
15	-CH ₃	4-OCH ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	173-178
16	-CH ₃	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	-	177-178
17	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-	202-204
18	-CH ₃	-H	-H	-H	-COC(CH ₃) ₃	-	214-215
19	-CH ₃	-H	-H	-H	-COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	-	116
20	-CH ₃	-H	-H	-H	-COC(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	178
21	-CH ₃	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	-	155-157
22	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCC ₃ H ₇	-	176-181

Tw-

N°	R ₁	R ₃	R ₄	R ₂	A	Sel	Point de fusion (°C)
23	-CH ₃	-H	-H	-H		-	205
24	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ CC ₃ H ₇	-	183-185
25	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCC ₆ H ₁₁	-	209
26	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ OCH ₃	-	200-203
27	-CH ₃	-H	-H	-H	-COOCH ₂ CH ₃	-	183-185
28	-CH ₃	-H	-H	-H	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-	157-158
29	-CH ₃	-H	-H	-H	-COC ₆ H ₅	-	199-200
30	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ C ₆ H ₅	-	142-143
31	-CH ₃	-H	-H	-H	-CO(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-	146-147
32	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH=CHC ₆ H ₅	-	166
33	-CH ₃	-H	-H	-H	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-	135-136
34	-CH ₃	-H	-H	-H	-CONHCH ₂ CH ₃	-	202-203
35	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ NHCOCH ₃	-	186-193
36	-CH ₃	-H	-H	-H	-COCH ₂ N(CH ₃) ₂	-	195-198

Ex. 4

Ex. 3

Ex. 11

N°	R ₁	R ₃	R ₄	R ₂	A	Sel	Point de fusion (°C)
37	-CH ₃	-H	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-	196
38	-CH ₃	-H	-H	-H	-SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	167
39	-CH ₃	-H	-H	-H	-SO ₂ C ₆ H ₅	-	129
40	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	146
41	-CH ₃	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	fum (1:1)	195-196
42	-CH ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₃ -		fum (1:1)	168-169
43	-CH ₃	-H	-H	-CO(CH ₂) ₄ -		fum (1:1)	156-158

Ex. 5

Ex. 8

Ex. 12

add. 1.1. Tella

Ex. 9, Ex. 10

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés inhibitrices de l'échangeur sodium/proton et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

5

Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition du gonflement des plaquettes sanguines de lapin en milieu acide selon la méthode de Grinstein et al. (In Methods in Enzymology, Fleisher S. And Flusher B., Vol 10 173, pp 777-790, Academic Press Inc., 1984).

On prélève par ponction cardiaque du sang sur des lapins Néo-Zélandais, en utilisant un anticoagulant citrate-dextrose. On obtient le plasma riche en plaquettes (PRP) 15 par centrifugation à 1200 rpm pendant 20 minutes à la température ambiante. Après mesure du volume moyen plaquettaire initial, on incube une fraction aliquote de PRP pendant 20 minutes dans un milieu propionate de sodium/acide propionique (140 mM) contenant du chlorure de 20 potassium (1 mM), du chlorure de magnésium (1 mM), du glucose (10 mM) le tout tamponné par de l'Hepes (20 mM) à pH 6,7 et dont l'osmolarité est d'environ 300 mosm/l. L'acide propionique diffuse dans les plaquettes où il se dissocie, provoquant une acidification intra-cellulaire et 25 une activation de l'antiport sodium/proton. L'influx d'ions sodium s'accompagne d'une capture d'eau qui provoque le gonflement des plaquettes. La mesure du volume moyen plaquettaire à la fin de l'incubation, diminuée du volume moyen plaquettaire initial, permet d'estimer le gonflement 30 maximal des plaquettes. On ajoute les produits à tester au milieu d'incubation d'acide propionique aux concentrations voulues, avant l'addition de PRP. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du gonflement maximum permettant de calculer la CI_{50} ou concentration inhibant de 35 50% le gonflement maximum.

Dans ce test, les CI_{50} des composés les plus intéressants de l'invention sont inférieures à 10 μ M.

A ce titre ils peuvent être utilisés dans le traitement et

- la prévention de différentes formes de pathologies telles que l'hypertension artérielle et pulmonaire, l'arythmie cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'angine de poitrine, les
- 5 ischémies des organes périphériques, des membres inférieurs et du système nerveux central, les néphropathies, les oedèmes, les fibroses et les cancers, ainsi que les maladies caractérisées par des hyperplasies et hypertrophies des vaisseaux ou du coeur.
- 10 Ils peuvent aussi être utilisés pour la protection des organes dans les opérations de chirurgie ou de transplantation d'organe.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés seuls ou

15 en association avec d'autres substances telles que les nitrates, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants, les antithrombotiques, les thrombolytiques, les salicylates.

- 20 A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour
- 25 permettre une administration de 1 à 1000 mg/kg de 1 à 4 fois par jour.

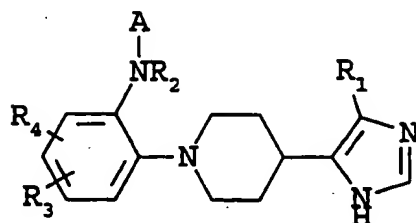
Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique ou

30 sublinguale.

Revendications

1. Composés de formule (I)

5



(I)

10

dans laquelle

R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié,

15 R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C₁-C₄)alcoxy, soit un groupe S(O)_pR avec R groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié et p = 0 à 2, et

20 A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle, soit un groupe -COR₅, soit un groupe -COOR₅, soit un groupe -CONHR₅, soit un groupe -SO₂R₅, où R₅ est un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, un groupe

25 (C₃-C₇)cycloalkyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₅)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy(C₁-C₆)alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl(C₁-C₄)alkyle, un groupe phényl(C₁-C₄)alkylidène, soit un groupe -COCH₂NR₆R₇ où R₆ est un atome d'hydrogène ou un groupe

30 (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié et R₇ un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle ou

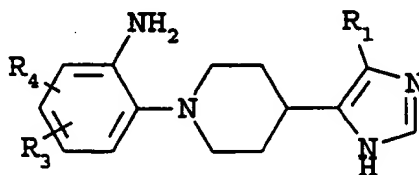
R₁, R₃ et R₄ étant tel que définis précédemment,

A et R₂ forment un cycle de type -(CH₂)_nCO- où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6,

35 à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

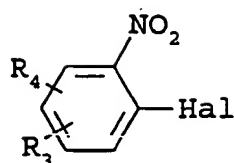
2. Composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_3 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe (C_1-C_4) alcoxy, R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, et A représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-COOR_5$, soit un groupe $-CONHR_5$, soit un groupe $-SO_2R_5$, où R_5 est un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle (C_1-C_5) alkyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_6) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkyle, un groupe phényl (C_1-C_4) alkylidène, soit un groupe $-COCH_2NR_6R_7$ où R_6 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_7 un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié ou un groupe acyle ou R_1 , R_3 et R_4 étant tel que définis précédemment, A et R_2 forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ia)



(Ia)

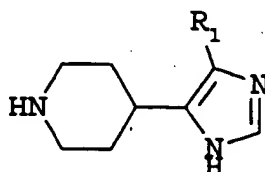
dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)



(II)

5

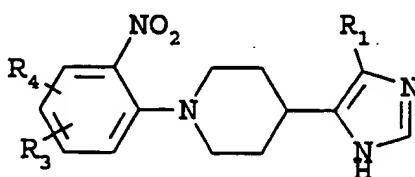
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule (III)



(III)

10

dans un solvant aprotique en présence d'une base pour obtenir un composé de formule (IV)

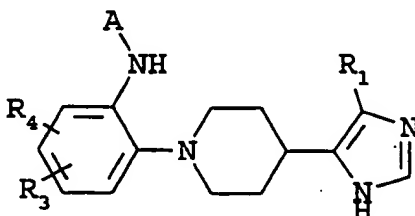


(IV)

20

que l'on soumet à une hydrogénation catalytique.

25 4. Procédé de préparation des composés de formule (Ib)

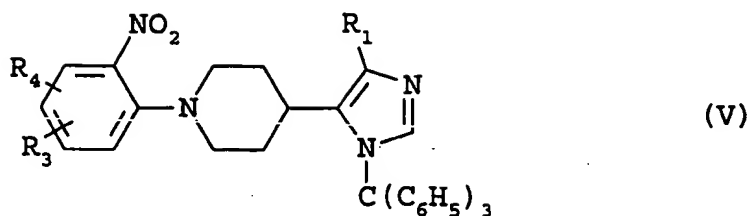


(Ib)

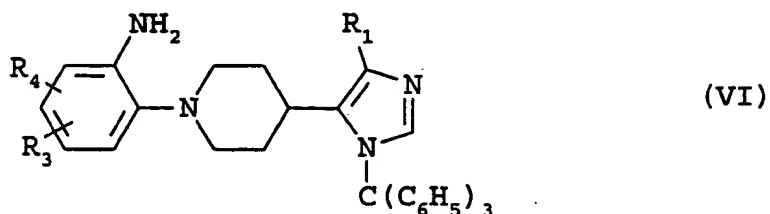
30

dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on traite le composé de formule (IV) par du chlorure de triphénylméthyle pour préparer un composé de formule (V)

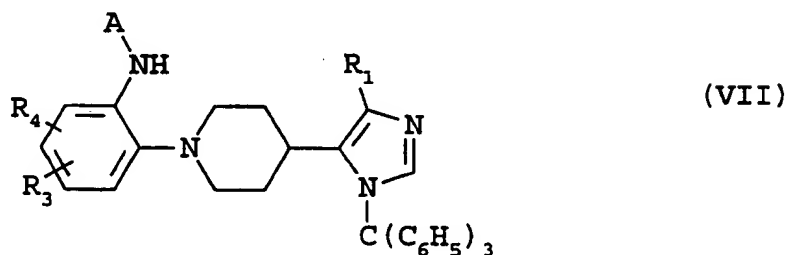
35



que l'on soumet à une hydrogénation catalytique et on obtient un composé de formule (VI)

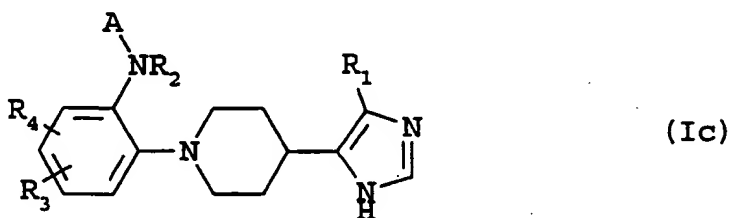


puis on introduit A par acylation ou sulfonylation, éventuellement suivie d'une réduction du groupe acyle ainsi introduit et on obtient un composé de formule (VII)



dont on déprotège le noyau imidazole.

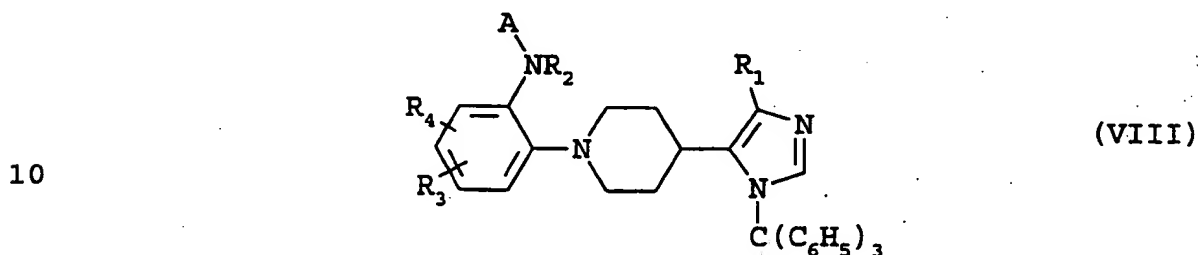
30 5. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que soit on

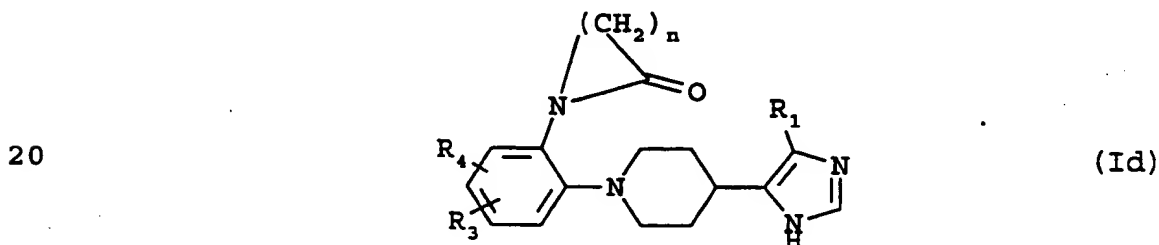
réalise une alkylation réductive du composé de formule (VI), soit on fait réagir un composé de formule (VII) avec un composé de formule R_2X dans laquelle R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle et X un atome d'halogène

5 pour préparer un composé de formule (VIII)



dont on déprotège le noyau imidazole.

15 6. Procédé de préparation des composés de formule (Id)



qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle A et R₂ forment un cycle de type $-(CH_2)_nCO-$ où n peut prendre une valeur comprise entre 2 et 6, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (VI) avec un composé de formule $X(CH_2)_nCOCl$ dans laquelle X est un atome d'halogène et n tel que défini précédemment puis on traite le composé ainsi obtenu par de l'hydruure de sodium pour donner un composé dont on déprotège le noyau imidazole

7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2.

35

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Application No
PCT/FR 98/01287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D233/54 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 357 341 A (JEFFREY S. FEDAN ET AL.) 2 November 1982 see column 1 - column 2, line 17	1,7
A	EP 0 507 650 A (SYNTHELABO) 7 October 1992 cited in the application see page 2 see page 7 - page 8	1,7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 September 1998

Date of mailing of the international search report

02/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01287

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4357341	A	02-11-1982	NONE	
EP 507650	A	07-10-1992	FR 2674855 A	09-10-1992
			AT 138375 T	15-06-1996
			AU 646332 B	17-02-1994
			AU 1398992 A	08-10-1992
			CA 2064924 A	04-10-1992
			CN 1065459 A	21-10-1992
			CS 9201001 A	14-10-1992
			DE 69210875 D	27-06-1996
			DE 69210875 T	05-12-1996
			FI 921459 A	04-10-1992
			JP 2065947 C	24-06-1996
			JP 5112563 A	07-05-1993
			JP 7088378 B	27-09-1995
			MX 9201507 A	01-10-1992
			US 5280030 A	18-01-1994